

**PROPANIDID UND HYPOXIEGEFAHR  
KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN  
MIT PROPANIDID:  
BLUTGASANALYTISCHE MESSUNGEN  
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER  
INJEKTIONSGESCHWINDIGKEIT**

Nathan M. Kaminski

1977



Aus der Poliklinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. E. Jellé



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Poliklinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle

PROPANIDID UND HYPOXIEGEFAHR  
KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTER-  
SUCHUNGEN MIT PROPANIDID:  
BLUTGASANALYTISCHE MESSUNGEN IN  
ABHÄNGIGKEIT VON DER INJEKTIONS-  
GESCHWINDIGKEIT.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität  
München

vorgelegt von  
Nathan M. Kaminski  
aus  
München  
1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| Berichterstatter:           | Prof. Dr.med. A. Doenicke |
| Mitberichterstatter:        | Prof. Dr.med. F. Holle    |
| Dekan:                      | Prof. Dr.med. W. Spann    |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 25. 10. 1977              |

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| I. EINLEITUNG                                           | 1  |
| Vorrede des Verfassers                                  | 1  |
| II. METHODIK                                            | 2  |
| Allgemein zur Darstellungsmethode                       | 2  |
| Anleitung                                               | 3  |
| Anleitung der Schüler                                   | 4  |
| Schluss                                                 | 5  |
| III. ÜBUNGEN                                            | 6  |
| IV. TABELLEN UND GRADWISSE DARSTELLUNG<br>DES GRADWISSE | 7  |
| V. VERGLEICH                                            | 8  |
| Vergleichender Blick von Proportional                   | 8  |
| Proportionalitätsgesetz                                 | 9  |
| Proportionalität                                        | 10 |
| Dreier 2.                                               | 11 |
| Dreier 3.                                               | 12 |
| MEINEN LIEBEN ELTERN                                    | 13 |
| IN DANKBARER VEREHRUNG                                  | 14 |
| eine Proportionalitätsformel mit dem<br>Nennwert        | 15 |
| Proportionalität und der Nennwert                       | 16 |
| Zusammenfassung der Proportionalitätsformel             | 17 |
| Zusammenfassung                                         | 18 |



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                 |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                                                                                                                   | S. 1  |
| Pharmakologie von Propanidid                                                                                                    | S. 1  |
| II. METHODIK                                                                                                                    | S. 2  |
| Kollektiv und Versuchsanordnung                                                                                                 | S. 2  |
| Auswertung                                                                                                                      | S. 3  |
| Aufteilung der Gruppen                                                                                                          | S. 7  |
| Statistik                                                                                                                       | S. 8  |
| III. ERGEBNISSE                                                                                                                 | S. 8  |
| IV. TABELLEN UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG<br>DER ERGEBNISSE                                                                       | S. 15 |
| V. DISKUSSION                                                                                                                   | S. 20 |
| Enzymatischer Abbau von Propanidid                                                                                              | S. 20 |
| Pharmakologische Eigenschaften des<br>Propanidids                                                                               | S. 21 |
| Cremophor EL <sup>R</sup>                                                                                                       | S. 22 |
| Histaminfreisetzung                                                                                                             | S. 23 |
| Beschreibung des Narkoseverlaufs nach<br>einer Propanididinjektion mit ihren<br>Nebenwirkungen                                  | S. 24 |
| PO <sub>2</sub> -Verhalten und der Säure-Basen-Haus-<br>halt nach verschiedenen Injektionsge-<br>schwindigkeiten von Propanidid | S. 28 |
| Herz-Kreislaufwirkung                                                                                                           | S. 31 |

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| VI. ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN | S. 31 |
| VII. ZUSAMMENFASSUNG        | S. 33 |
| VIII. LITERATUR-NACHWEIS    | S. 34 |

Herrn Prof.Dr.med. Alfred DOENICKE  
danke ich für die freundliche Über-  
lassung des Themas sowie für Rat und  
Hilfe während der Durchführung der  
Arbeit. Ebenso danke ich für die  
Unterstützung, die mir an der  
Klinik zuteil wurde.



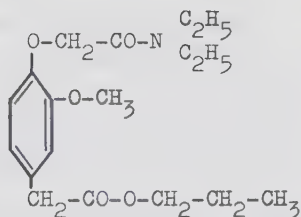
## EINLEITUNG

Propanidid wurde vor über 10 Jahren in den Forschungslaboratorien der Farbwerke Bayer als Kurznarkotikum zur i.v.-Anwendung entwickelt. Es zeichnete sich durch einen besonders schnellen Wirkungseintritt, durch ein rasches Abklingen der narkotischen Wirkung und durch eine kurze postnarkotische Phase aus.

Seither hat sich Propanidid in der Anaesthesie als Kurznarkotikum bewährt, in neuerer Zeit, allerdings mit Einschränkungen, auch bei der Durchführung von Langzeitnarkosen, so zum Einleiten von Halothan-Lachgas-Sauerstoffnarkosen und Neuroleptanalgesien (1, 18, 19).

## Pharmakologie von Propanidid

Die chemische Formel



Propanidid ist chemisch der Propylester der 3-Methoxy-(N, N-diäthylcarbamoylmethoxy)phenylelessigsäure. Wässrige, mit physiologischer Kochsalzlösung mischbare Injektionslösungen des Propanidids lassen sich unter Anwendung von 20%igem Cremophor EL<sup>R</sup> als Lösungsvermittler herstellen. Der Lösungsvermittler Cremophor EL wird durch Äthoxylieren von Rizinusöl hergestellt.

Auf die Kreislaufwirkung des Cremophor EL wird an anderer Stelle genauer eingegangen.

## METHODIK

### Kollektiv und Versuchsanordnung

In 3 Gruppen wurden an insgesamt 23 gesunden Versuchspersonen (VPn) im Alter von 22 - 28 Jahren ( $\bar{x} = 25$ ) mit einem mittleren Körpergewicht von 72 kg in einer Propanididnarkose bei Spontanatmung anhand der Astrupmikromethode (28, 29) nach Siggaard-Andersen (entwickelt von Radiometer, Kopenhagen) in Zeitabständen von 1, 3, 6, 10, 15 und 20 Minuten nach erfolgter Injektion des Narkosemittels sowohl eine Partialdruckbestimmung von  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) und  $\text{O}_2$  ( $\text{PO}_2$ ) als auch eine pH-Wert-Bestimmung der aus der Fingerbeere entnommenen Blutproben (arterielles Mischblut) durchgeführt.

Die Versuche erfolgten jeweils zur gleichen Zeit (7.30 Uhr morgens), sämtliche VPn traten den Versuch nach mindestens 6 Stunden Schlaf nüchtern an.

Vor Versuchsbeginn wurden jeder VP EEG- und EKG-Elektroden (Brustwand- und Extremitätenableitungen) und zur regelmäßigen Blutdruckkontrolle (nach Riva-Rocci) eine Blutdruckmanschette angelegt.

Nachdem in beide Ellenbeugen je eine Braunüle i.v. gelegt wurde (linke Braunüle als Injektionsbraunüle, rechte Braunüle zur Blutentnahme), prämedizierte der versuchsüberwachende Anaesthesist die VPn mit 0,5 mg Atropinsulfat, wobei gleichzeitig RR-Messung, EEG- und EKG-Aufzeichnung erfolgten. Die EEG-Aufzeichnung lief von diesem Zeitpunkt an durchgehend bis Versuchsende.

Da die Propanididinjektion bei allen Vpn 15 Min. nach der Atropingabe erfolgte, wurden währenddessen sämtliche Leerwert-Blutproben aus der rechten Braunüle entnommen, die zur Bestimmung der Konzentration der Serum-Cholinesteraseaktivitäten, des Differentialblutbildes und später auch zur Bestimmung der Konzentration des Narkotikums dienten. Die Blutproben zur Blutgasanalyse wurden ausschließlich aus den Fingerbeeren der rechten Hand entnommen.

Je nach Gruppe injizierte der versuchsüberwachende Anaesthetist 15 Min. nach der Atropingabe der Versuchsperson innerhalb von 10, 60 bzw. 100 sec. 5 mg Propanidid pro kg Körpergewicht, womit der Zeitpunkt Null (0) des Versuchsablaufs erreicht war.

Zuvor entnommene Leerwerte wurden nachträglich diesem Zeitpunkt 0 zugeordnet.

Im Zeitabstand von 1, 3, 6, 10, 15 und 20 Min. nach der Narkoseinjektion erfolgten alle weiteren Blutprobeentnahmen. In den gleichen Zeitabständen wurden noch zusätzlich Blutdruck und EKG registriert.

### Auswertung

Entgegen der üblichen Entnahmeweise von Blutproben aus der Fingerbeere mußte in unserer Versuchreihe auf die Verwendung von hyperämisierende Salben (z.B. Finalgon) verzichtet werden. Da pro VP eine hohe Anzahl an Kapillaren (36 Stück) auf 6 festgelegte Zeitpunkte verteilt waren und jeweils 6 Kapillarröhrchen innerhalb von ca. 20 sec. absolut blasenfrei gefüllt, mit Magnetstäbchen versehen und verkittet werden sollten, war die Verwendung solcher Salben

nicht angebracht, da nach ihrer Anwendung das Blut zu rasch über die Fingerkuppen verlief und nur mit großer Mühe und dementsprechendem Zeitverlust aufgefangen werden konnte.

Gleich nach Entnahme der Blutproben zur Blutgasbestimmung wurde zunächst, nach Eichung der  $O_2$ -Elektrode am Astrup, die  $PO_2$ -Bestimmung durchgeführt, indem das Blut aus einer entsprechenden Kapillare in die  $O_2$ -Elektrode eingebracht und nach ca. 30 sec. der angegebene Wert auf der Skala des Gerätes abgelesen wurde.

Die pH-Bestimmung erfolgte wiederum, nach Eichung der Astrup-Elektrode (Kalomel-Elektrode), mit dem Blut einer zweiten Kapillare.

Anschließend wurden die beiden Equilibrierkammern des Astrupgerätes mit dem Blut je eines weiteren Röhrchens gefüllt und dort 3 Min. lang mit je einem Gasgemisch aus  $CO_2$  und  $O_2$  equilibriert. Laut Versuchsanordnung wurde die erste Probe mit einem  $CO_2$ -Gehalt von 4%, die zweite Probe mit einem  $CO_2$ -Gehalt von 8% equilibriert. Daraufhin erfolgte die Bestimmung der pH-Werte beider Proben (a). Nach diesem Vorgang konnte der  $CO_2$ -Gehalt der Proben gleich dem des Equilibriergemisches gesetzt werden. Somit ließen sich, nach Ablesen des örtlichen Luftdruckes und der Raumtemperatur, die  $PCO_2$ -Werte der entnommenen Proben nach folgenden Formeln errechnen:

$$\text{Formel 1:} \quad \frac{(B-47) \times CO_2\% (1)}{100} = PCO_2 (1)$$

$$\text{Formel 2:} \quad \frac{(B-47) \times CO_2\% (2)}{100} = PCO_2 (2)$$

$\text{CO}_2\% (1) \hat{=} 4\% \text{CO}_2$

$\text{CO}_2\% (2) \hat{=} 8\% \text{CO}_2$

B  $\hat{=}$  örtlicher Luftdruck

Hierauf erhielt man die beiden  $\text{CO}_2$ -Partialdruck-Werte (b) und besaß weiterhin schon zuvor die jeweils dazugehörigen pH-Werte der eingebrachten Proben (siehe a). Diese (a) und (b) ergaben im Siggaard-Andersen-Curve-Normogramm zwei definierte Punkte, durch die eine Gerade zu legen war.

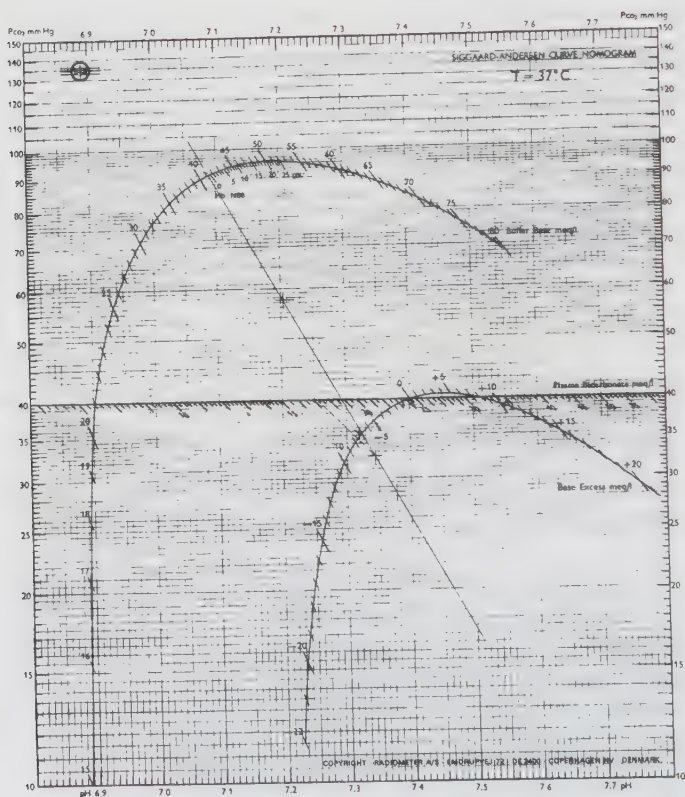
Da jedem pH-Wert einer Probe eine bestimmte  $\text{CO}_2$ -Spannung zugeordnet ist, mußte nur noch der effektive pH-Wert der bezüglichen Probe an der erhaltenen Gerade aufgesucht werden, um auf diese Weise den ursprünglichen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck vor Equilibrierung, d.h. zum Zeitpunkt der Blutentnahme, ablesen zu können.

Lokalisation und Steigerung der Geraden ergaben zusätzliche Charakteristika der jeweiligen Proben, so die Werte der Pufferbase (BB), des Basenüberschusses (BE) und des Plasma-Bicarbonats (PBi).

Nach Ablauf des Versuchs wurden die weiteren Blutgaswerte mit der Astrupmikromethode (Vorgang wie oben beschrieben) ermittelt und in ein Schema eingetragen:

| t (min)  | $\text{PO}_2$ | pH | pH (4% $\text{CO}_2$ ) | pH (8% $\text{CO}_2$ ) |
|----------|---------------|----|------------------------|------------------------|
| Leerwert |               |    |                        |                        |
| 1        |               |    |                        |                        |
| 3        |               |    |                        |                        |
| 6        |               |    |                        |                        |
| 10       |               |    |                        |                        |
| 15       |               |    |                        |                        |
| 20       |               |    |                        |                        |

# SIGGARD-ANDERSEN-CURVE-NORMOGRAM:



|                             |               |                                            |                            |                                 |                                                 |  |
|-----------------------------|---------------|--------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|--|
| Patient's name: <i>NN</i>   |               | Barometric pressure: 750 mm Hg             | READINGS                   |                                 | RESULTS                                         |  |
| Dept: 9                     | Sample No: 47 | CO <sub>2</sub> Cylinder No 1: 8.20 %      | before equilibration       | Actual pH: 7.344                | Actual PCO <sub>2</sub> : 32.5 mm Hg            |  |
| Date: 7-7-67                |               | percentage Cylinder No 2: 4.05 %           |                            |                                 | Base Excess: -7.0 mmHg blood                    |  |
| Hour of Sampling: 9:45 a.m. |               | CO <sub>2</sub> Cylinder No 1: 57.6 mm Hg  | after equilibration        | High PCO <sub>2</sub> pH: 7.203 | Buffer Base: 41.1 mmHg blood                    |  |
| Remarks: None               |               | partial pressure Cylinder No 2: 28.5 mm Hg |                            | low PCO <sub>2</sub> pH: 7.377  | Plasma Bicarbonate at 7.35 pH: 18.8 mmHg plasma |  |
|                             |               | Hemoglobin: 15 g/100 ml                    | Readings made by: C.F.W.D. |                                 | Actual bicarb: 18.2 mmHg plasma                 |  |
|                             |               | Oxygen Saturation: 98 percent              | Signature: <i>C.F.W.D.</i> |                                 | Total CO <sub>2</sub> : 18.2 mmHg plasma        |  |

Fig. 1

References: Siggard-Andersen, O., and Sigge, E., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 13, 1959, 1960. Sigmundsen, H. 1957.  
Siggard-Andersen, O., Tønnes, J., and Loh, H., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14, 1961, 1962. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1958.

### Aufteilung der Gruppen

Die 3 Gruppen mit insgesamt 23 VPn gliedern sich wie folgt auf:

Gruppe I: Injektion von 5 mg Propanidid/kg Körpergewicht  
 Injektionsdauer: 10 sec  
 7 VPn  
 PCO<sub>2</sub>-Werte von 7 VPn, PO<sub>2</sub>-Werte von 6 VPn

Gruppe I muß wiederum in zwei Untergruppen geteilt werden, da die Werte der ersten 5 VPn im Zeitabstand von 1, 3, 6, 10 und 15 Minuten, die Werte der beiden anderen VPn (VP 6 und VP 7) jedoch im Zeitabstand von 1, 3, 6, 10, 15 und 20 Minuten ermittelt wurden.

Gruppe Ia: 5 mg Propanidid/kg Körpergewicht  
 Injektionsdauer: 10 sec  
 5 VPn (VP 1-5)  
 PCO<sub>2</sub>-Werte von 5, PO<sub>2</sub>-Werte von 4 VPn

Gruppe Ib: 5 mg Propanidid/kg Körpergewicht  
 Injektionsdauer: 10 sec  
 2 VPn (VP 6 und 7)

Gruppe II: Injektion von 5 mg Propanidid/kg Körpergewicht  
 Injektionsdauer: 100 sec  
 8 VPn

Gruppe III: Injektion von 5 mg Propanidid/kg Körpergewicht  
 Injektionsdauer: 60 sec  
 8 VPn

Ursprünglich bestand die Gruppe I wie die beiden anderen Gruppen gleichfalls aus 8 VPn, jedoch mußte eine VP unbewertet bleiben. An diesem Versuchstag fiel der Astrup durch einen Defekt aus. Bei einem weiteren Probanden (VP 3) wurde die PO<sub>2</sub>-Bestimmung aufgrund eines Defekts an der O<sub>2</sub>-Elektrode ausgelassen, was die unterschiedliche Anzahl an PO<sub>2</sub>- und PCO<sub>2</sub>-Werten erklärt.

### Statistik

Es wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die prozentuale Veränderung zum Ausgangsmittelwert berechnet, wobei der jeweilige Ausgangsmittelwert gleich 100% gesetzt wurde.

### ERGEBNISSE

Gruppe I: 5 mg Propanidid/kg, 10 sec-Injektionsdauer,  
7 VPn

Bei den 7 VPn dieser Gruppe findet sich ein  $PO_2$ -Mittel-Ausgangswert von 86 Torr (s.Tab.1 und Abb.1), der  $PCO_2$ -Wert liegt im Mittel bei 45,97 Torr. Beide Werte werden gleich 100% gesetzt.

#### $PO_2$ -Werte (Abb.1)

Nach der Injektion des Narkotikums fällt der  $PO_2$ -Wert in der 1. (2.) Min. auf 95,73% (= 82,3 Torr  $\hat{=}$  -4,27%) ab und bildet damit den niedrigsten Wert. Nach ca. 4,5 (5,5) Min. steigt der Partialdruck auf den Ausgangswert zurück, um gleich darauf, in der 6. (7.) Min. mit 101,55% (87,3 Torr) den Höchststand zu erreichen. Von da an fällt er auf einen Wert von 98,44% (84,6 Torr  $\hat{=}$  -1,56%) zurück, den er in der 15. (16.) Min. erreicht. In der 20. (21.) Min. hat er wiederum den Ausgangswert um 1,16% überschritten.

#### $PCO_2$ -Werte (Abb. 1)

Der  $PCO_2$ -Wert sinkt nach der Propanididinjektion kontinuierlich bis zur 10. (11.) Min. auf 93,13% ( $\hat{=}$  -6,87%  $\hat{=}$  42,81 Torr) ab, um ebenso konstant wieder aufzusteigen.

In der 17. (18.) Min. überschreitet die  $\text{PCO}_2$ -Kurve den Ausgangswert und erreicht in der 20. (21.) Min. ihren Höchstwert mit 101,72% (= 46,74 Torr).

Gruppe II: 5 mg Propanidid/kg, 100-sec-Injektionsdauer, 8 VPn

Bei den 8 VPn dieser Gruppe findet sich ein  $\text{PO}_2$ -Ausgangsmittelwert von 82,25 Torr (s.Tab.4 und Abb.2), der  $\text{PCO}_2$ -Wert liegt im Mittel bei 42,56 Torr. Beide Werte werden gleich 100% gesetzt.

#### $\text{PO}_2$ -Werte (Abb.2)

In der 1. (2.) Min. nach der Injektion von Propanidid sinkt der  $\text{PO}_2$ -Wert auf den niedrigsten Wert von 96,66% ( $\hat{=}$  79,5 Torr  $\hat{=}$  -3,34%) ab, erreicht jedoch bereits in der 3. (4.) Min. wieder den Ausgangswert und fällt von da an bis zur 20. (21.) Min. um ca. 1% unter den Ausgangswert.

#### $\text{PCO}_2$ -Werte (Abb. 2)

Der  $\text{PCO}_2$ -Wert sinkt bereits in der 1. (2.) Min. nach der Narkoseinjektion auf 93,6% und erreicht in der 3. (4.) Min. den tiefsten Wert mit 93% ( $\hat{=}$  -7%). Dies entspricht einem  $\text{PCO}_2$ -Wert von 39,6 Torr. Bis zur 6. (7.) Min. steigt der Wert bis auf 98,8% zurück an, um dann bis zur 10. (11.) Min. wieder auf 94,4% zu fallen ( $\hat{=}$  40,18 Torr). Bis zur 20. (21.) Min. erreicht die  $\text{PCO}_2$ -Kurve den Wert von 97,55% ( $\hat{=}$  41,52 Torr) und steigt weiterhin mit dieser Tendenz an.

Gruppe III: 5 mg Propanidid/kg, 60 sec-Injektionsdauer  
8 VPn.

Bei den 8 VPn dieser Gruppe zeigt sich ein  $PO_2$ -Ausgangs-Mittelwert von 82,0 Torr (s.Tab. 5 und Abb.3), der  $PCO_2$ -Wert liegt im Mittel bei 43,11 Torr. Beide Werte werden gleich 100% gesetzt.

#### $PO_2$ -Werte (Abb.3)

In der 1. (2.) Min. nach der Injektion des Narkosemittels sinkt der  $PO_2$ -Wert auf 96,3% (79,0 Torr) und erreicht damit den tiefsten Wert mit einem Abfall von 3,7%. Von da an steigt die  $PO_2$ -Kurve kontinuierlich auf den Ausgangswert zurück, den sie in der 13. (14.) Min. erreicht, um in der 20. (21.) Min. einen  $PO_2$ -Wert von 83,25 Torr ( $\hat{=}$  +1,52%) anzugeben. Auch diese Kurve zeigt steigende Tendenz.

#### $PCO_2$ -Werte (Abb.3)

Nach der Injektion von Propanidid sinkt der  $PCO_2$ -Wert in der 1. (2.) Min. zunächst nur um 2,9% auf 41,85 Torr, um dann wieder bis zur 3. (4.) Min. auf 42,2 Torr anzu-  
steigen ( $\hat{=}$  97,9%  $\hat{=}$  -2,1%). Bis zur 15. (16.) Min. fällt jedoch die  $PCO_2$ -Kurve auf den Wert von 94,4% ( $\hat{=}$  -5,6%) und erreicht damit den tiefsten Wert (40,7 Torr). Bis zur 20. (21.) Min. zeigt sich eine steigende Tendenz (95,0%  $\hat{=}$  40,96 Torr), die auch weiterhin anzuhalten scheint.

Im folgenden werden die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlendioxyd, die pH-Werte als auch die sekundären Größen des Säure-Basen-Haushaltes aller 3 Gruppen untereinander verglichen.

### Sauerstoff-Partialdruck

Der  $PO_2$  sinkt in allen drei Gruppen in der 1. (2.) Min. nur gering ab und steigt in der 4. bis 5. Min. auf den Ausgangswert zurück oder liegt etwas darüber. Die Veränderungen liegen im Bereich der Norm und zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Der  $PO_2$  ist bei keinem der Versuchspersonen unter einem kritischen Wert gesunken.

### Aktueller $PCO_2$

Der  $PCO_2$  verhält sich in allen 3 Gruppen anders als es die Phasen der Hyper- und anschließenden Hypoventilation bzw. Apnoe während der Propanididnarkose hätten erwarten lassen. Dies trifft ganz besonders für die Gruppe mit der sogenannten Schußinjektion zu.

Die hyperventilatorisch hauptsächlich bedingten  $PCO_2$ -Werte unterschreiten im Mittel in keiner der Gruppen die untere Normgrenze und steigen zwischen der 10. bzw. 15. Min. verzögert in Richtung Ausgangswert zurück. Die Atemdepression fällt bei der blutgasanalytischen Messung des  $PCO_2$  in der Peripherie zeitlich nicht mit dem klinischen Bild zusammen.

### pH-Werte (Tab. 1, 4 und 5)

Die pH-Werte der Gruppen I, II und III weisen eine maximale Schwankung von  $\pm 0,68\%$  in der Gruppe I (3. Min.) bis  $\pm 0,34\%$  in der Gruppe II (10. Min.) um den Ausgangswert ( $\hat{=}$  Leerwert). Das entspricht einer mittleren Maximalschwankung von  $\pm 0,51\%$ .

Der pH-Leerwert der Gruppe I beträgt 7,36 und erreicht nach der 20. Min. einen pH-Wert von 7,38. Die Schwankung innerhalb der Gruppe I beträgt demnach  $\pm 0,02$ .

Der pH-Leerwert der Gruppe II beträgt 7,401 und erreicht nach der 20. Min. einen pH-Wert von 7,383, was einer Schwankung innerhalb der Gruppe von  $\pm 0,018$  entspricht. Der pH-Leerwert der Gruppe III beträgt 7,38 und erreicht nach der 20. Min. einen Wert von 7,40, was wiederum einer Schwankung innerhalb der Gruppe von  $\pm 0,02$  entspricht.

Diese Ergebnisse ergeben eine mittlere Schwankungsbreite und einen entsprechenden mittleren pH-Wert von  $7,38 \pm 0,019$ . Die Werte liegen innerhalb des physiologischen Normbereiches.

### BE-Werte (s.Tab. 1, 4 u. 5)

Die BE-Werte der Gruppen I, II und III zeigen eine maximale Schwankung von  $\pm 1,1$  (in der Gruppe I, 20. Min.) bis  $\pm 2,0$  (in der Gruppe II, Leerprobe 0 Min.) meq/l. Dies entspricht einer mittleren Maximalschwankungsbreite von  $\pm 1,55$  meq/l um den Normalwert von  $\pm 0$  meq/l.

Der Ausgangswert der Gruppe I beträgt  $+0,21 \text{ meq/l}$ , der Endwert nach 20 Min.  $+1,1 \text{ meq/l}$ . Ein maximaler Abfall der BE-Kurve (s.Diagramm, Abb. 7) erfolgt in der 10. Min. auf  $-0,65 \text{ meq/l}$ , um dann erneut auf den Wert von  $+1,1 \text{ meq/l}$  in der 20. Min. anzusteigen.

In der Gruppe II beträgt der Ausgangswert  $-2,0 \text{ meq/l}$ , der Endwert nach 20 Min.  $-1,4 \text{ meq/l}$ . Der höchste Anstieg erfolgt in der 6. Min. auf  $-0,7 \text{ meq/l}$ , um dann in der 20. Min. auf  $-1,4 \text{ meq/l}$  zurückzufallen. In der Gruppe III beträgt der Leerwert (= Ausgangswert)  $-1,4 \text{ meq/l}$ , der Endwert nach 20 Min.  $-1,1 \text{ meq/l}$ . Der Höchstwert ist in der 1. Min. mit  $-0,1 \text{ meq/l}$  erreicht.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Der Basenüberschuß hält sich in allen 3 Gruppen in physiologischer Breite. Jedoch erkennt man aus den Diagrammen der BE-Werte, daß der Endwert der Gruppen II und III, d.h. der Gruppen mit den längeren Injektionszeiten, eher auf den Ausgangswert hin tendieren.

#### BB-Werte (s.Tab. 1, 4 u. 5)

Die Pufferbasen verhalten sich in den 3 Gruppen sehr verschieden. Während die BB (Buffer-Base) in der Gruppe I bis zur 10. Min. nahezu konstant abfällt, wo sie schließlich ihren Tiefpunkt erreicht ( $-7,34\%$ ), zeigt die BB in den Gruppen II und III zunächst eine steigende Tendenz: In der Gruppe II um  $+4,75\%$  in der 6. Min., in der Gruppe III um  $+9,5\%$  in der 1. Min.

Eine maximale Abweichung vom Leerwert zeigt die Gruppe I mit -7,34% in der 10. Min. und die Gruppe III mit +9,5% in der 1. Min.

Zugleich kann man aus den BB-Diagrammen erkennen, daß die Gruppen II und III (längere Injektionsdauer) relativ günstigere Werte aufweisen als die Gruppe I (erhöhter Basenverlust).

#### PBi-Werte (s.Tab. 1, 4 und 5)

Bei Betrachtung der 3 PBi-Tabellen fällt das nahezu gleiche Verhalten des Plasma-Bikarbonats in den Gruppen II und III (100 sec- und 60 sec-Injektionsdauer) auf.

Während die Gruppe I von der 6. Min. bis zur 10. Min. einen Verlust von insgesamt 3,76% vom Ausgangswert (Leerwert) aufzeigt, weist die Gruppe II in der 1. Min. einen Anstieg von 4,1% und die Gruppe III in der gleichen Zeit einen Anstieg von 4,4% auf. In der Gruppe II kommt es in der 6. Min. zu einem weiteren leichten Anstieg um 0,3 auf 4,4%, in der Gruppe III in der 3. Min. um 0,8 auf 5,2%. Von da an gehen die Werte nahezu konstant in Richtung Ausgangswert zurück, während die Gruppe I in der 20. Min. mit +3,92% weiterhin eine steigende Tendenz hat. Auch diese Betrachtung läßt die Aussage zu, daß der längeren Injektionsdauer ein Vorteil eingeräumt werden muß.

M i t t e l w e r t e (Tabelle 1)

Gruppe I

(7 VPN)

(10 sec, 5 mg/kg/KG)

|    | PO <sub>2</sub> | PCO <sub>2</sub> | PH   | BE    | BB    | Bic   |
|----|-----------------|------------------|------|-------|-------|-------|
| L  | 86,0            | 45,9             | 7,36 | +0,21 | 49,43 | 24,49 |
| 1  | 82,3            | 45,5             | 7,37 | +0,07 | 48,32 | 24,40 |
| 3  | 84,3            | 43,9             | 7,41 | +0,03 | 48,40 | 24,38 |
| 6  | 87,3            | 43,3             | 7,39 | +0,04 | 47,43 | 24,69 |
| 10 | 86,3            | 42,8             | 7,38 | -0,65 | 45,80 | 23,77 |
| 15 | 84,6            | 45,3             | 7,37 | +0,63 | 47,48 | 24,93 |
| 20 | 87,0            | 46,8             | 7,38 | +1,10 | 45,85 | 25,45 |

L = Leerwert, BE = Base excess, BB = Buffer base,

Bic = actuell bicarbonate

M i t t e l w e r t e (Tabelle 2)

Gruppe Ia  
(10 sec, 5 mg/kg/KG)

(5 VPN)

|    | PO <sub>2</sub> | PCO <sub>2</sub> | PH    | BE    | BB    | Bic   |
|----|-----------------|------------------|-------|-------|-------|-------|
| L  | 85,0            | 45,2             | 7,365 | +0,04 | 49,48 | 24,32 |
| 1  | 81,0            | 44,8             | 7,365 | -0,5  | 47,89 | 23,84 |
| 3  | 83,0            | 42,4             | 7,372 | -0,46 | 48,28 | 23,96 |
| 6  | 86,5            | 42,0             | 7,380 | -0,24 | 48,00 | 24,32 |
| 10 | 86,0            | 41,0             | 7,390 | -1,26 | 45,30 | 23,24 |
| 15 | 84,0            | 43,6             | 7,370 | -0,28 | 48,70 | 24,78 |

L = Leerwert, BE = Base excess, BB = Buffer base,

Bic = actuell bicarbonate

M i t t e l w e r t e (Tabelle 3)

Gruppe Ib  
(10 sec, 5 mg/kg/KG)

(2 VPN)

|    | PO <sub>2</sub> | PCO <sub>2</sub> | PH   | BE    | BB    | Bic   |
|----|-----------------|------------------|------|-------|-------|-------|
| L  | 88,0            | 47,8             | 7,35 | +0,65 | 49,30 | 24,90 |
| 1  | 85,0            | 47,4             | 7,38 | +1,50 | 49,40 | 25,80 |
| 3  | 87,0            | 47,6             | 7,48 | +1,25 | 48,60 | 25,45 |
| 6  | 89,0            | 46,5             | 7,40 | +0,75 | 46,00 | 25,60 |
| 10 | 87,0            | 47,5             | 7,36 | +0,85 | 47,00 | 25,10 |
| 15 | 86,0            | 48,6             | 7,38 | +1,10 | 45,00 | 25,25 |
| 20 | 87,0            | 46,8             | 7,38 | +1,10 | 45,85 | 25,45 |

L = Leerwert, BE = Base excess, BB = Buffer base,

Bic = actuell bicarbonate

M i t t e l w e r t e (Tabelle 4)

Gruppe II  
(100 sec, 5 mg/kg/KG)

(8 VPN)

|    | PO <sub>2</sub> | PCO <sub>2</sub> | PH    | BE    | BB    | Bic   |
|----|-----------------|------------------|-------|-------|-------|-------|
| L  | 82,3            | 42,6             | 7,401 | -2,00 | 48,60 | 22,73 |
| 1  | 79,5            | 39,9             | 7,390 | -0,80 | 48,13 | 23,65 |
| 3  | 82,3            | 39,6             | 7,387 | -0,97 | 47,73 | 23,65 |
| 6  | 82,3            | 42,0             | 7,377 | -0,70 | 48,83 | 23,73 |
| 10 | 81,5            | 40,2             | 7,376 | -0,80 | 47,25 | 23,60 |
| 15 | 81,8            | 40,4             | 7,388 | -1,20 | 47,13 | 23,33 |
| 20 | 81,8            | 41,5             | 7,383 | -1,40 | 47,95 | 23,23 |

L = Leewert, BE = Base excess, BB = Buffer base,

Bic = actuell bicarbonate

M i t t e l w e r t e (Tabelle 5)

Gruppe III

(8 VPN)

(60 sec, 5 mg/kg/KG)

|    | PO <sub>2</sub> | PCO <sub>2</sub> | PH   | BE    | BB    | Bic   |
|----|-----------------|------------------|------|-------|-------|-------|
| L  | 82,0            | 43,1             | 7,38 | -1,40 | 48,23 | 23,20 |
| 1  | 79,0            | 41,9             | 7,39 | -0,10 | 52,83 | 24,23 |
| 3  | 80,5            | 42,2             | 7,40 | -0,16 | 49,35 | 24,40 |
| 6  | 81,5            | 41,5             | 7,38 | -0,40 | 49,70 | 24,06 |
| 10 | 81,8            | 41,0             | 7,40 | -0,50 | 48,40 | 24,00 |
| 15 | 82,1            | 40,7             | 7,40 | -0,35 | 50,25 | 24,00 |
| 20 | 83,3            | 41,0             | 7,40 | -1,10 | 47,83 | 23,53 |

L = Leerwert, BE = Base excess, BB = Buffer base,

Bic = actuell bicarbonate

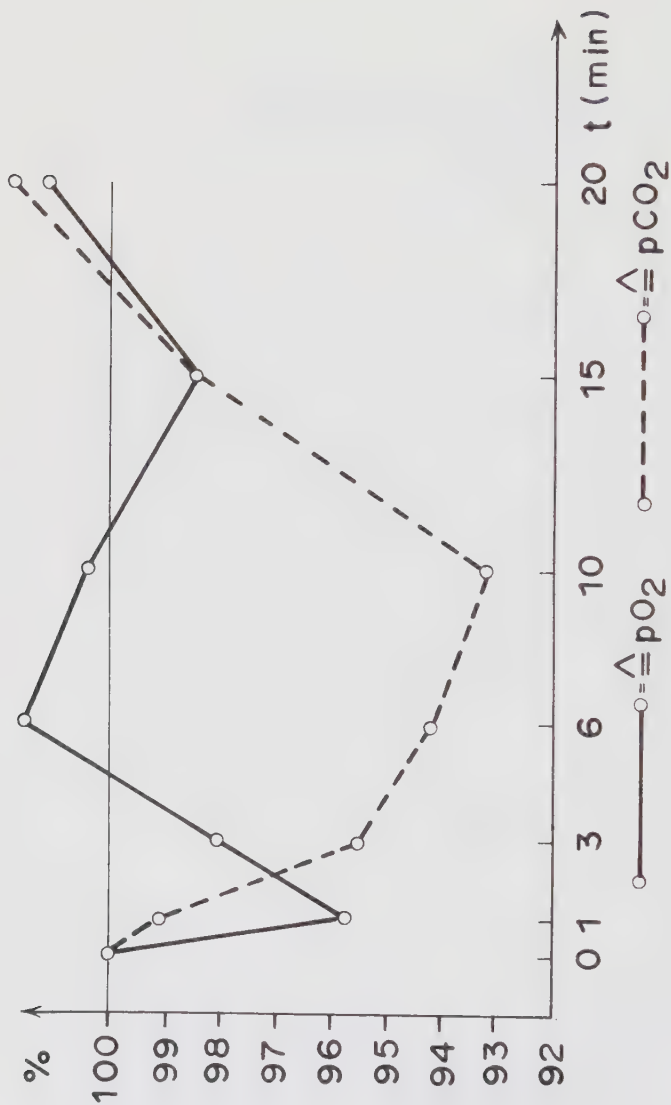


Abb.1

GRUPPE I: 7 VPn  
 5 mg Epontol / kg  
 10 sec Injektionsdauer

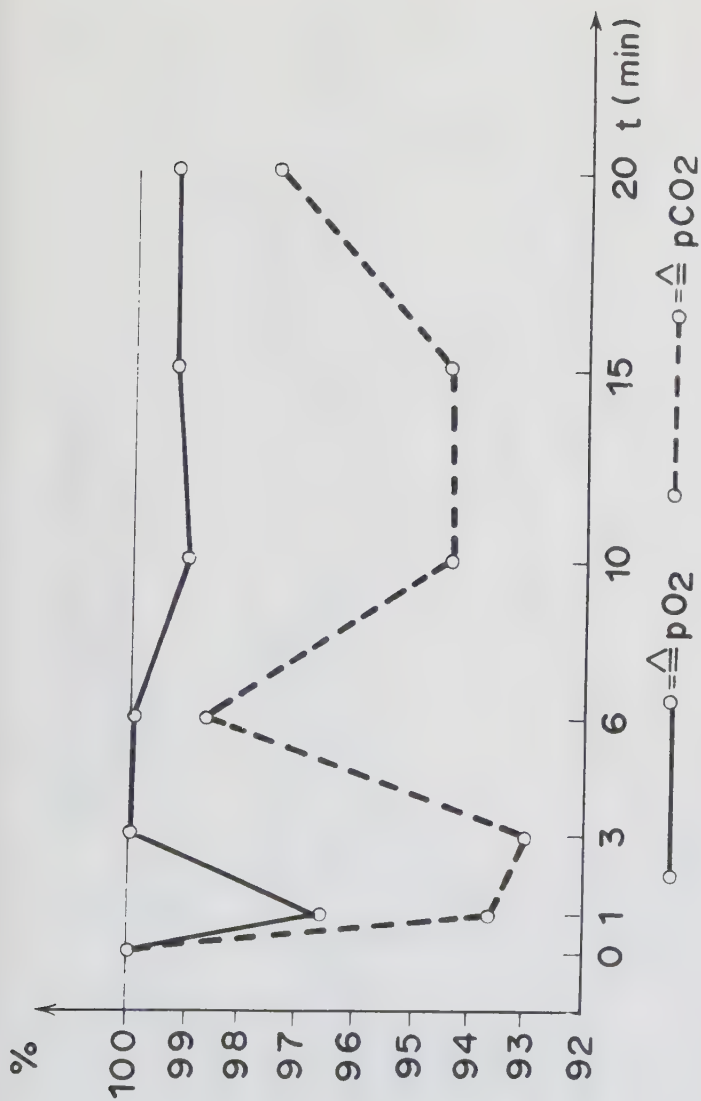


Abb. 2

GRUPPE II:

8 VPn

5 mg Epontol / kg

100 sec Injektionsdauer

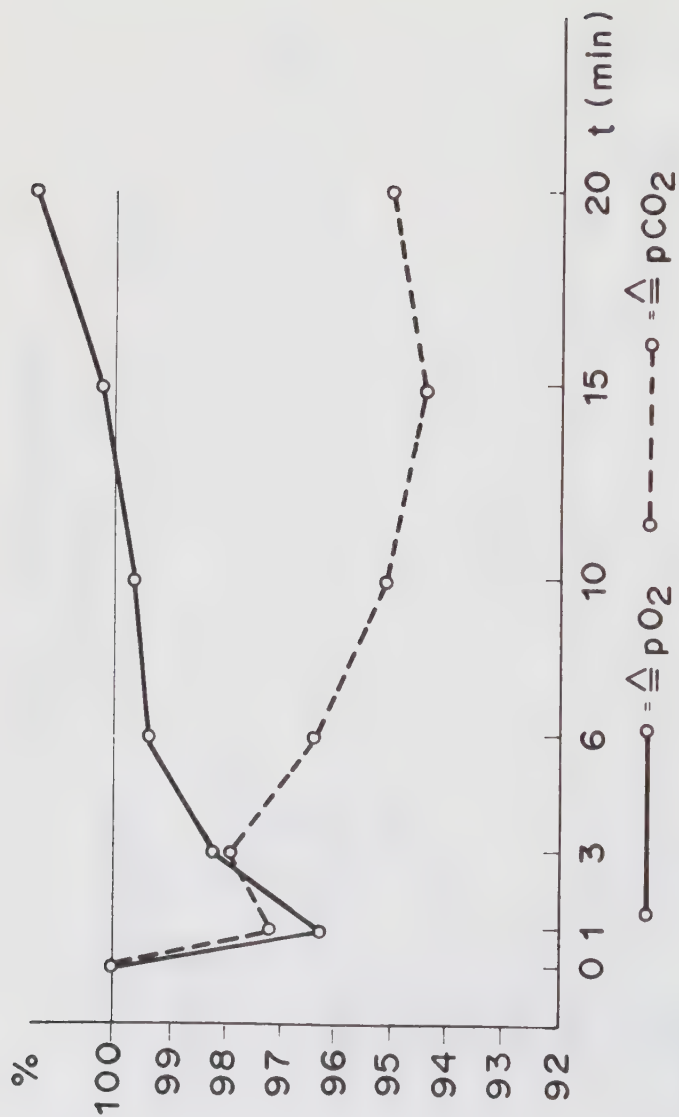
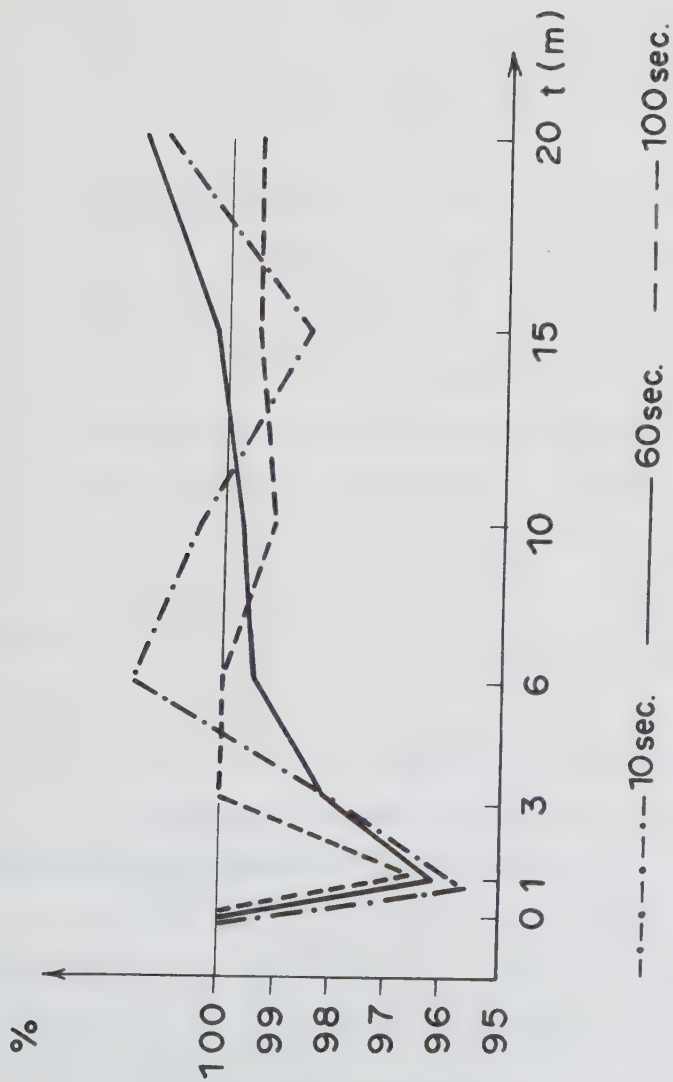


Abb.3

GRUPPE III: 8 VP<sub>n</sub>  
 5 mg Epontol/kg  
 60 sec Injektionsdauer



$pO_2$  - Verhalten bei Injektion von 5mg Epontol / kg Kg in  
Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit

## DISKUSSION

Zahlreiche negative Erfahrungen mit und Veröffentlichungen über Propanidid als Kurznarkotikum oder zur Einleitung einer Langzeitnarkose betreffen die Hypotension und die Hypoxiegefahr.

Seit langem werden die Vorteile der langsamen Injektion einer geringen Dosis von Propanidid gegenüber einer sogenannten Schußinjektion einer größeren Dosis von Propanidid betont (30) und das insbesondere bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand.

Bevor nun die blutgasanalytischen Ergebnisse der einzelnen Gruppen diskutiert und ausgewertet werden, sollen noch einige Erklärungen vorausgesetzt werden, um die richtige Relation von Wirkung und Nebenwirkung einer Propanididinjektion unterschiedlicher Geschwindigkeit besser veranschaulichen zu können.

### Enzymatischer Abbau von Propanidid

Der Abbau von Propanidid im menschlichen Organismus erfolgt durch Cholinesterasen. Im wesentlichen erfolgt diese verschieden schnell im Blutplasma und in der Leber, je nach Verteilung und Konzentration.

Diese esteratische (hydrolytische) Spaltung der Esterbindung führt das Narkotikum in eine nicht narkotisch wirksame Säure über, die praktisch ungiftig ist (7). Dabei handelt es sich in der Leber und im Plasma um mindestens zwei verschiedene Enzyme. Aufgrund der Sub-

stratspezifität und Hemmbarkeit des Enzyms im Plasma durch Prostigmin (daher auch Pseudocholinesterase genannt) und der geringen Hemmbarkeit des Propanidid-hydrolysierenden Enzyms in der Leber (Aliesterasen), wo selbst bei Patienten mit Cholinesterase-Mangel immer noch der Abbau durch die Leber gewährleistet ist, ergab sich diese Erkenntnis (7, 20).

Während also die primäre Wirkungsannahme der Barbiturate auf Verteilungsphänomenen beruht und die Inaktivierung in der Leber nur langsam innerhalb von 24 Stunden erfolgt, beginnt die Hydrolyse von Propanidid durch die Cholinesterasen im Serum und in der Leber (8, 20) sowie durch Aliesterasen der Leber (22) schon in der 1. Minute nach der Injektion, wobei nach Pütter der Anteil der Aliesterasen an der Propnididhydrolyse überwiegt (22).

Selbst beim neugeborenen Kind muß es einen enzymatischen Abbau geben. Dies ergaben Untersuchungen der Propanididkonzentrationen im Blutplasma der Mutter und im Nabelschnurplasma des Neugeborenen (8).

### Pharmakologische Eigenschaften des Propanidids

Die experimentellen Untersuchungen pharmakodynamischer Eigenschaften des Propanidids bei unterschiedlicher Injektionsdauer (21) bestätigen die Abhängigkeit der verschieden starken Bindungen des Propanidids an Plasmaproteine von der Injektionsgeschwindigkeit. Bei der sogenannten Schußinjektion (10 sec Injektionsdauer) ist der prozentuale Anteil der Proteinbindung von Propanidid

anfangs geringer als bei den langsamen 60- und 100-sec-Injektionen und damit der freie, nicht an Protein gebundene Anteil wesentlich höher (32). Somit kann dieser freie Anteil des Propanidids, der alleine wiederum pharmakologisch wirksam ist, in höherer Konzentration die Blutliquorschranke passieren und an das ZNS, an Herz, Lunge und periphere Gefäßabschnitte gelangen. Nebenwirkungen aller Art, vor allem Herz-Kreislaufstörungen (18) und längere apnoische Phasen als Zeichen einer massiven Atemdepression (11), können vermehrt die Folge sein.

Aus dieser Erkenntnis heraus wäre den langsamen Injektionsgeschwindigkeiten Vorteile einzuräumen.

#### Cremophor EL<sup>R</sup>

Auch der Lösungsvermittler Cremophor EL weist eine spezifische Herz-Kreislaufwirkung auf, wenn sie auch beim Menschen nicht signifikant in Erscheinung tritt (2, 4). Beide, sowohl das Propanidid als auch das Cremophor EL, wirken senkend auf den Blutdruck durch periphere Vasodilatation (Verringerung des peripheren Widerstandes der Gefäße) (2). Jedoch überwiegt der Effekt des Propnaidid im Vergleich zu Cremophor bei weitem.

Dabei wurde lange Zeit beim Menschen auf eine Histaminfreisetzung durch den Lösungsvermittler hingewiesen (3), wie sie im Tierversuch bereits eindeutig nachgewiesen ist (2, 4), und galt damit als Ursache für den Blutdruckabfall.

Nach Injektion des Lösungsvermittlers Cremophor EL wurde beim Hund ein kontinuierliches Ansteigen des Histaminspiegels während der 2. bis 7. Minute auf ein gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikantes Niveau nachgewiesen (2, 4). Weiterhin stellten die Autoren dieser Arbeiten eine direkte lineare Korrelation zwischen dem von ihnen gemessenen Histaminspiegel und dem beobachteten Blutdruckabfall auf.

Der Ansicht jedoch, daß Netzmittel wie Cremophor EL auch beim Menschen, ebenso wie beim Hund, zu einer Histaminfreisetzung und damit zu einem Blutdruckabfall führt, ist indessen widersprochen worden (4). Der Blutdruck wurde bei gesunden Versuchspersonen durch intravenöse Injektion von Cremophor EL nicht signifikant gesenkt, der Histamingehalt des Vollblutes und des Plasma nicht erhöht (2) und der Lösungsvermittler als "weitgehend untoxisch" bezeichnet worden (23).

Welchen Einfluß er aber auf die veränderte Hämodynamik und dem erhöhten myokardialen Energiebedarf hat, bleibt weiterhin umstritten (24).

### Histaminfreisetzung

Eine durch Propanidid vermehrte Histaminfreisetzung (4, 18, 33, 34) kann zusätzliche Krisen herbeiführen. Für diesen histaminfreisetzenden Effekt durch Propanidid sprechen auch die bei einem Probanden der Gruppe I und

III beobachteten hyperergisch-allergischen Reaktionen mit Erythembildung, Blutdrucksenkung, eine auffallend stärkere Hemmung der Serumcholinesterase als beim Kollektiv mit Schußinjektion und einem signifikanten Abfall der Basophilen im Differentialblutbild in der 3. und 6. Min. (21). Nach der 60 sec-Injektion war beim selben Probanden außer einer Gesichtsrötung kein Blutdruckabfall feststellbar. Auch aufgrund dieser Befunde muß man der 60- und 100 sec-Injektion einen gewissen Vorteil einräumen.

#### Beschreibung des Narkoseverlaufs nach einer Propanidid-injektion mit ihren Nebenwirkungen.

Bei der sogenannten Schußinjektion ist der Verlauf der Kurznarkose mit Propanidid durch eine sehr bald nach der Injektion einsetzenden Hyperventilation (ca. 20-30 sec danach) gekennzeichnet. Mit Beginn der Hyperventilation tritt Bewußtseinsverlust ein.

Der initialen Hyperventilation folgt eine gewisse Atemdepression, die von einer mehr oder weniger ausgeprägten Apnoe gefolgt sein kann (9). An gleicher Stelle wird diese Atemdepression als posthyperventilatorische Gegenregulation gedeutet, die durch die vermehrte Kohlensäureabrauchung bedingt sei und nicht als zentrale Depression, da hierzu die Symptome nur zu kurz auftreten würden.

Von anderer Seite werden jedoch die bisher bekannt gewordenen Todesfälle im Zusammenhang mit Propanidid in der Mehrzahl auf Überempfindlichkeitsreaktionen mit indirektem Kreislauffekt (6) oder auf eine direkte Herz-Kreislauf-

Beeinflussung durch das Narkosemittel zurückgeführt (10, 11, 14, 17).

Nachweislich wurde im Tierversuch am Hund eine direkte depressive Wirkung des Propanidid auf das Herz anhand von ermittelten Kreislaufgrößen mit der tiefsten Kreislaufdepression zwischen der 5. und 7. Min. nach der Injektion registriert (12). Wie bereits andere Autoren festgestellt haben, spielen hierbei neben der Myokardcontractilität auch die narkosebedingte Änderung des myokardialen Sauerstoffsverbrauchs, der Coronardurchblutung und der Ischämietoleranz des Herzens eine bedeutende Rolle und verdeutlichen die Gefahr für das vorgeschädigte Herz, vor allem bei eingeschränkter Coronarreserve (13). Die zeitliche Übereinstimmung der zitierten Kreislaufdepression aufgrund der direkten Einwirkung des Propanidids auf das Herz mit der vom Lösungsvermittler Cremophor bedingten Histaminausschüttung beim Hund und dem damit verbundenen Blutdruckabfall, läßt die Vermutung zu, daß die direkte depressive Wirkung des Propanidids beim Hund noch zusätzlich durch den Effekt der Histaminfreisetzung überlagert wird (2, 4, 12).

Diese tierexperimentellen Ergebnisse sind teilweise auch auf den Menschen übertragbar und ganz besonders auf den Alterspatienten, wobei am Menschen die innerhalb der ersten 2 Min. einsetzende Kreislaufdepression wohl häufiger ausschließlich auf die direkte Wirkung der narkotischen Substanz auf das Herzkreislaufsystem zurückzuführen ist (14, 17).

Sicher darf man dabei sagen, daß die auftretenden Veränderungen der hämodynamischen Parameter - wie der Anstieg der Herzfrequenz, die Abnahme des Schlagvolumenindex, die Verminderung der arteriellen Blutdruckamplitude, die Erhöhung des enddiastolischen Ventrikeldrucks, die Verminderung des peripheren Widerstands und die Abnahme von  $dp/dt_{\max}$  - als Zeichen einer passageren Herzinsuffizienz gewertet werden müssen (24, 26). Der daraus resultierende Blutdruckabfall wird folglich sowohl durch die Abnahme des peripheren Widerstands als auch durch die negativ inotrope Wirkung von Propanidid erklärt (24). Dabei sind der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die Coronardurchblutung deutlich und signifikant erhöht und lassen daher den Gebrauch von Propanidid bei Patienten mit myokardialen Insuffizienzzeichen kontraindiziert erscheinen (10, 24, 25).

Im Gegensatz zu anaphylactoiden Zwischenfällen bei Propanididnarkosen mit einer massiven Histaminfreisetzung und ihrer ausgeprägten Symptomatik am Patienten ergaben jedoch die Messungen verschiedener Parameter biologischer und biochemischer Art bei Normalpersonen keine zeitliche Übereinstimmung der typischen Kreislaufparameter (Tachykardie und leichte Hypotension) mit dem Anstieg des Histamins im Plasma (5).

Mittels experimenteller Untersuchungen und der Erfahrung aus der Praxis führte andererseits die Erkenntnis solcher anaphylactoider Zwischenfälle als Narkosekomplikation im

Zusammenhang mit einer massiven Histaminfreisetzung bei der Anwendung von Propanidid zur Prophylaxe und Therapie mit Antihistaminika und Corticosteroiden (6). Bereits die ersten experimentellen Untersuchungen mit Propanidid am Menschen ergaben, daß sich der auftretende Blutdruckabfall bis zum Ende der Narkose normalisiert und seine Ausgangswerte erreicht.

Nach der Propanididinjektion fällt zunächst ein sprunghafter Anstieg der Herzfrequenz auf, der wiederum den Anstieg des Herzminutenvolumens ausschließlich bedingt, da das Schlagvolumen sogar abnimmt (15). An dieser Stelle wird zugleich hingewiesen, daß neben der arteriellen Blutdruckamplitude auch der periphere Gefäßwiderstand um etwa 20% sinkt. Bei Kontrollen wenige Minuten nach der Narkose haben Frequenz, Herzminutenvolumen und Schlagvolumen, arterieller Druck und peripherer Gesamtwiderstand etwa den Ausgangswert erreicht oder überschritten (15,25). Auch in unserem Versuchsablauf bestätigte sich anhand der durchgeführten Blutdruckkontrollen (im Abstand von 20 bis 30 Sekunden) ein entsprechendes Kreislaufverhalten (21). Dabei war nach der 10 sec-Injektion ein signifikanter systolischer Blutdruckabfall um 25 - 30% zu messen. Nach 4 - 5 Min. war das Ausgangsverhalten ähnlich der Pulsfrequenz wieder erreicht. Am geringsten war die Blutdrucksenkung nach der 100 sec-Injektion.

Die bisher vorliegenden blutgasanalytischen Untersuchungen am Menschen nach Propnididinjektion weisen Werte entweder reiner Einzelanalysen auf, die weder zur exakten Erfassung der jeweiligen Maximal- und Minimalwerte geeignet sind, noch die eigentliche Dynamik der Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Partialdruckveränderungen demonstrieren können, oder es sind Blutgaswerte, die nach der sogenannten Schußinjektion und da auch während Untersuchungen am Patienten (16) entnommen wurden.

Daher wurde eine neue Versuchsreihe aufgestellt, in deren Zusammenhang die Klärung blutgasanalytischer Veränderungen in Abhängigkeit von der Injektionsdauer mit der Fragestellung der Hypoxiegefahr erfolgte.

PO<sub>2</sub>-Verhalten und der Säure-Basen-Haushalt nach verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten von Propanidid.

In keinem der Diagramme der PO<sub>2</sub>- bzw. PCO<sub>2</sub>-Werte ist eine hyperventilatorische Phase zu Beginn des Versuchs, also kurz nach der Propanididinjektion, erfaßt. Vom Leerwert ausgehend weisen alle 3 Gruppen primär eine Hypoventilation auf.

Man kann davon ausgehen, daß die Hyperventilation ca. 20 - 30 sec nach der Injektion des Narkotikums einsetzt (siehe Narkoseverlauf) und im Mittel ca. 140 sec (2,3 Min.) vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Abklingen der Hyperventilation, d.h. bis der PO<sub>2</sub>-Wert den Ausgangswert wieder erreicht hat, verstreichen (16).

Wenn man berücksichtigt, daß unsere Versuchsanordnung darauf beruhte, das Blut manuell in Kapillaren aufzufangen (siehe Methodik), so wird verständlich, daß es einer längeren Zeit bedurfte, bis alle 6 Kapillarröhrchen pro Abnahmezeit mit Blutproben gefüllt waren. Durch diese Verzögerung verschoben sich sämtliche Zeitwerte im Mittel um 1 Minute.

Aus formellen Gründen wurde jedoch die Zeitskala von 0, 1, 3, 6, 10, 15 und 20 Min. beibehalten.

Diese technisch bedingte Verzögerung macht es wiederum deutlich, warum im Gegensatz zur fortlaufenden  $PO_2$ -Messung die hyperventilatorische Phase in den ersten 2 Minuten nach der Injektion des Narkosemittels nicht erfaßt werden konnte.

Als weiteres kommt hinzu, daß die Blutproben für die Blutgasanalyse nicht aus der Arterie, sondern aus der Fingerbeere und damit aus dem peripheren Kreislauf entnommen wurden. Insofern wirkte dieser Abschnitt des Gefäßsystems durch längere Kreislaufzeit und propanididbedingter Vasodilatation dämpfend auf die hyperventilatorische Phase. Somit gingen eventuell alle Zirkulationsstörungen, die in der Peripherie auftreten können und zu einer Veränderung der Blutgaswerte des Kapillarblutes führen (z.B.  $PO_2$ -Abfall bei Acidose infolge verminderter Durchblutung bei Blutdruckabfall) in die Messung ein (9, 31), was bei der arteriellen Blutgasanalyse entfällt.

Dennoch konnten wir nach W.F. List annehmen, daß die ermittelten Blutgaswerte aus dem Kapillarblut der Fingerbeere gut mit den Werten aus arteriellem Blut übereinstimmen, und da die Versuchsreihe viel mehr der eventuellen Hypoxiegefahr während Propanididnarkosen gewidmet war, konnte ohne Bedenken auf den Verlust der hyperventilatorischen Phase eingegangen werden (16). Neuere Untersuchungen (24, 27) bestätigen diese Annahme.

Im Vergleich zu den blutgasanalytischen Veränderungen nach Propanidid bei Patienten (16), wo der  $PO_2$ -Wert nach einer Schußinjektion infolge der hyperventilatorischen bzw. apnoischen Phase um 10 Torr unter den Ausgangswert fiel, zeigen die  $PO_2$ -Werte bei den gesunden Probanden der Gruppe I einen maximalen Abfall in der 1. (2.) Min. um 3,7 Torr unter den Ausgangswert, der Wert in der 3. (4.) Min. liegt nur noch um 1,7 Torr unter dem Ausgangswert und steigt bereits in der 6. (7.) Min. mit +1,3 Torr darüber an. Ebenso weisen die Probanden der Gruppe II und III einen maximalen  $PO_2$ -Abfall in der 1. (2.) Min. um 2,75 bzw. 3 Torr unter den Ausgangswert, aber auch hier erreichen die  $PO_2$ -Werte in der 3. (4.) Min. bzw. 6. (7.) Min. den Ausgangswert. Der  $O_2$ -Partialdruck sinkt also nach Propanidid nicht wesentlich ab, was insbesondere für die prolongierte Injektion (60 sec) auch arteriell nachgewiesen wurde (27). Zwar liegt der  $PO_2$ -Abfall in der 1. Gruppe mit der sogenannten Schußinjektion um ca. 1 Torr unter den Werten in der 1. (2.) Min. der Gruppe II und III, zeigt aber damit keine signifikante Änderung (24).

Die von uns gemessenen Werte des Säure-Basen-Haushaltes bleiben in allen 3 Gruppen im Bereich der Norm, wenn sie auch bei den prolongierten Injektionen geringere Verschiebungen aufweisen als in der Gruppe I.

### Herz-Kreislaufwirkung

Über die Herz- und Kreislaufwirkung von Propanidid wurde bereits ausführlich berichtet und die Erkenntnisse aus den Beobachtungen und Messungen unserer Experimente an anderer Stelle niedergelegt (21).

### ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

Nach den seit 1965 gewonnenen Erfahrungen aus der Praxis und den klinisch-experimentellen Untersuchungen sind bezüglich Injektionsgeschwindigkeit und Nebenwirkungen von Propanidid (z.B. Herz- und Atemdepression) folgende Richtlinien zu befürworten:

1. Eine prolongierte Injektion von Propanidid setzt die Gefahr einer Überdosierung und damit einer stärkeren Myokard- und Atemdepression entscheidend herab und die Hyperventilation entfällt. Dies gilt vor allem für den Vorgeschiedigten und für den Alterspatienten.
2. Nur beim Vorgeschiedigten und Alterspatienten mit Beeinträchtigung der Atmung (11, 16) und bei einer zweiten und dritten Propanididnarkose innerhalb eines kurzen Zeitraums, wo die Erholungsphase verlängert ist (16) und somit eine erhöhte Hypoxiegefahr besteht, kann eine

assistierte Beatmung notwendig sein und es wäre daher angezeigt, eine assistierte Beatmung vorzubereiten.

3. Trotz langsamer Injektion kann jedoch eine kurzfristige Pulsfrequenzsteigerung und ein Blutdruckabfall nicht vermieden werden. So muß die Blutdruckkontrolle in den ersten Minuten nach Injektionsbeginn streng verlangsamt werden, wenn speziell in den Fällen, bei denen die kardiodepressive Wirkung besonders stark ist, noch rechtzeitig eine effektive Kreislauftherapie erfolgen soll.
4. Bei einem massiven Blutdruckabfall in den ersten 3 Minuten sollte zuerst an eine Propanidid-bedingte kardiale Reaktion gedacht werden. Therapeutisch empfohlen sind in diesem Fall 3 mg Etilephrin (Effortil<sup>R</sup>), Orciprenalin (Alupent<sup>R</sup>) und Volumensubstitution (21).  
Geht der Blutdruckabfall mit den Symptomen der Histaminfreisetzung einher, so gilt als Therapie der Wahl:  
50 mg Prednisolon oder 40 mg Methyl-Prednisolon, 3 mg Etilephrin und Volumensubstitution. Bei Rhythmusstörungen Orciprenalin (4). Mit dieser Therapie haben die Autoren die besten Erfahrungen gemacht.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Das Hypnoticum Propanidid wurde an 23 Versuchspersonen mittels drei verschiedener Injektionsgeschwindigkeiten hinsichtlich der Sauerstoffwerte und des Säure-Basen-Haushaltes getestet.
2. Es wird geraten, eine Schußinjektion wegen der daraus resultierenden Hypoxiegefahr zu vermeiden und eine assistierte Beatmung bei Propanididnarkosen vorzubereiten.  
Beides gilt in besonderem Maße beim Vorgeschiedigten und beim Alterspatienten.

LITERATUR-NACHWEIS:

- 1.) Zindler M.:  
Internationales Epontol-Symposium vom 10. - 12.6.1971  
in Scheveningen.
- 2.) Lorenz W., R. Meyer, A. Doenicke, A. Schmal, H.J. Reimann,  
M. Hutzl, E. Werle:  
On the species specificity of the histamine release from  
mast cell stores by cremophor-EL.  
Vortrag: Intern.Pharmak.Kongreß Heidelberg 29.9.1970  
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Patho.-Pharmak.
- 3.) Wirth W., F. Hoffmeister:  
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.  
Anaesthesie und Wiederbelebung 4, 17 (1965)
- 4.) Doenicke A., W. Lorenz:  
Histaminfreisetzung und anaphylactoide Reaktionen bei  
i.v.-Narkosen.  
Der Anaesthesist 19, 413 (1970)
- 5.) Lorenz W., A. Doenicke:  
Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung  
durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien.  
Anaesthesie und Wiederbeleb. Bd. 74, 179 (1973)  
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag
- 6.) Doenicke A., W. Lorenz:  
Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reak-  
tionen nach Propanidid und ihre Prophylaxe und Therapie  
mit Corticosteroiden.  
Anaesthesiologie und Wiederbeleb. Bd. 74, 189 (1973)  
Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag

- 7.) Pütter J., H. Stockhausen:  
 Neue pharmakokinetische Untersuchungsergebnisse  
 über Propanidid.  
 Anaesthesiologie und Wiederbeleb. Bd. 74, 3 (1973)  
 Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag
  
- 8.) Doenicke A., I. Krumei, J. Kugler, J. Klempa:  
 Experimental studies of the breakdown of Epontol:  
 determination of propanidid in human serum.  
 Brit.J.Anaesth. 40, 415 (1968)
  
- 9.) Harpfeld H.P.:  
 Technik und Erfahrung bei 2700 Kurznarkosen mit  
 Propanidid.  
 Anaesthesie und Wiederbeleb., Sonderband 4 (1965)
  
- 10.) Podlesch I., M. Zindler:  
 Die intravenöse Kurznarkose mit dem Ultrakurznarkotikum  
 Propanidid.  
 Anaesth. und Wiederbeleb. Nr. 4, (1965)
  
- 11.) Reichel G., I. Podlesch, W.T. Ulmer, M. Zindler:  
 Untersuchungen über die Wirkung des Kurznarkotikums  
 Propanidid auf die Ventilation und den Gassstoffwechsel.  
 Anaesthesist 14, 184 (1965)
  
- 12.) Soga D., R. Beer, J. Andrae, B. Bader:  
 Die Beeinflussung der linksventriculären Myokardcon-  
 tractilität und Häodynamik durch Propanidid beim Hund.  
 Anaesth. und Wiederbeleb. Bd. 74 (1973),  
 Springer-Verlag.
  
- 13.) Kettler D., L. Cott, I. Hensel, H.J. Eberlein,  
 D.G. Spieckermann, H.J. Bretschneider:  
 Narkosebedingte Veränderungen häodynamischer Para-  
 meter, die den Sauerstoffverbrauch und die Überlebens-  
 und Wiederbelebungszeit des Herzens beeinflussen.  
 Vortrag auf dem III. Europ.Kongreß in Prag 1970.

- 14.) Beer R., D. Soga, B. Bader, J. Andrae, E. Götz:  
Die Beeinflussung der linksventriculären Myokard-  
contractilität und Hämodynamik durch Propanidid  
beim Menschen.  
Anaesth. und Wiederbeleb. Bd. 74 (1973), Springer-Verlag
- 15.) Doenicke A., Th. Gärtner, J. Kugler, A. Schellenberger,  
W. Spiess:  
Experimentelle Untersuchungen über das Ultrakurz-  
narkotikum Propanidid mit Serumcholinesterase, EEG,  
psychodiagnostischen Tests und Kreislaufanalysen.  
Anaesthesie und Wiederbelebung, 4, (1965)
- 16.) Hempelmann G., W. Hartmann, H. Reichelt, W. Hempelmann:  
Hypoxiegefahr während Propanididnarkosen.  
Der Anaesthesist 21, Heft 2 (1972)
- 17.) Soga D., R. Beer:  
Myokardkontraktilität und Narkose.  
Anaesthesist 21, 165 (1972)
- 18.) Doenicke A., St. Schmidinger:  
Propanidid zur Einleitung der Neuroleptanalgesie.  
Anaesthesist 19, 479 (1970)
- 19.) Doenicke A., W. Spiess, A. Schellenberger:  
Narkose mit einer barbituratfreien Einleitung.  
Münchn.med.Wschr. 108, 2615 (1966)
- 20.) Pütter J.:  
Über den fermentativen Abbau des Propanidid.  
Anaesth. und Wiederbel., Bd. 4, 61 (1965),  
Springer-Verlag.
- 21.) Doenicke A., J. Kugler, L. Kalmar, H. Bezecky,  
M. Laub, K. Schmidinger, B. Slawik:  
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid.  
Der Anaesth. 22, 255 (1973)

- 22.) Pütter J.:  
Métabolisme et Pharmacocinétique du Propanidide.  
Symp. "Place de l'Epontol en Anesthésiologie",  
Paris (10.4.1970)
- 23.) Hiltmann R., H. Wolleneber, W. Wirth, E. Hoffmeister:  
Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit  
narkotischer Wirkung.  
Anaesth. und Wiederbel. 4, 1 (1965)
- 24.) Schenk H.-D., H. Sonntag, D. Kettler, D. Regensburger,  
U. Donath, J. Kotseronis, H.J. Bretschneider:  
Der Einfluß von Epontol auf den Sauerstoffverbrauch  
des Herzens und die Hämodynamik beim Menschen.  
Anaesthesist 23, 105 (1974)
- 25.) Doenicke A., D. Gabanyi, H. Lemce, M. Schürk-Bulich:  
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei  
kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid,  
Methohexital.  
Anaesthesist 23, 108 (1974)
- 26.) Brückner J.B., J.W. Gethmann, D. Patschke, J. Tarnow,  
A. Weymar:  
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den  
Kreislauf des Menschen.  
Anaesthesist 23, 322 (1974)
- 27.) Doenicke A., E. Wagner, K.H. Beetz:  
Blutgasanalysen nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica.  
Anaesthesist 22, 353 (1973)
- 28.) Astrup P.:  
A new approach to acid-base metabolism.  
Clin.Chem. 7, 1 (1961)

- 29.) Astrup P., K. Jorgensen, O. Siggaard Andersen,  
K. Engel:  
Der Säure-Basen-Stoffwechsel. Eine neue Darstellung.  
Lancet 1960 I, 1035
- 30.) Schellenberger A., A. Doenicke, Th. Gürtner:  
Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie langdauernder Operationen an Leberkranken.  
Stuttgart, Schattauer-Verlag 1967
- 31.) Giebel O., K. Horatz, P. Rittmeyer:  
Fortlaufende Blut-pH-Bestimmungen im arteriellen Blut der A. femor. während Propanidid-Narkosen.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesie am 25./26. Januar 1964  
(S. 248-249)
- 32.) Kurz H.:  
Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion.  
Naunyn-Schmiedebers Arch.pharm.exp.path. 263, 233 (1969)
- 33.) Lorenz W., A. Doenicke, R. Meyer, H.J. Reimann, J. Kusche, H. Barth, H. Gesing, M. Hutzl, B. Weissenbacher:  
An improved method for the determination of histamine release in man: its application in studies with propanidid and thiopentone.  
Europ.J.Pharmacol. 19, 180 (1972)
- 34.) Lorenz W., H.J. Reimann, H. Barth, J. Kusche, R. Meyer, A. Doenicke, M. Hutzl:  
A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.  
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353, 911 (1972)

## LEBENS LAUF

Am 15.3.1947 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Israel Kaminski und dessen Ehefrau Esther, geb. Romer, in Turin (Italien) geboren.

1953 - 1958 Besuch der Volksschule in Tel-Aviv (Israel),  
1958 - 1961 Besuch der Volksschule in Stuttgart, wo meine Familie nach ihrer Einwanderung in die BRD sesshaft wurde,  
1961 - 1963 Besuch der Mittelschule in Stuttgart,  
1963 - 1966 Besuch des "Friedrich-Eugens-Gymnasium" in Stuttgart mit Erlangung des Abiturs.

Medizinstudium ab Wintersemester 1966/67 in Tübingen,  
ab SS 1971 in München an der Technischen Universität.  
Dazwischen ein Auslandssemester in Wien (WS 1969/70).

Physikum im Oktober 1969; das Staatsexamen bestand ich am 24. Juli 1973.

1.11.1973 - 31.1.1974 chirurg. Zeit der MA-Zeit an der Chirurgischen Universitätsklinik rechts der Isar,  
1.2. - 31.5.1974 interne Zeit der MA-Zeit an der II. Med. Universitätsklinik rechts der Isar,  
1.6. - 30.6.1974 chirurg. Zeit der MA-Zeit an der Chirurgischen Universitätsklinik rechts der Isar,  
freie Zeit der MA-Zeit an der I. Frauenklinik der Universitätsklinik München,  
vom 1.10. - 31.12.1974 an der Frauenklinik der Universitätsklinik rechts der Isar,  
1.1. - 28.2.1975 am Institut für Anaesthesiologie der Universitätsklinik rechts der Isar der Technischen Universität.  
Seit 1.3.1975 Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität.  
Die Approbation als Arzt wurde am 31. Dezember 1974 erteilt.









